

✓
ef
THESIS

MUNICH

1965

Veränderungen des Serum-
Haptoglobinspiegels bei primärchronischer
Polyarthritits nach intravenöser Injektion
von Hyaluronidase

von

WALTER GRÜNSCHLOSS

München 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

V e r ä n d e r u n g e n d e s S e r u m -
H a p t o g l o b i n s p i e g e l s b e i p r i m ä r -
c h r o n i s c h e r P o l y a r t h r i t i s n a c h
i n t r a v e n ö s e r I n j e k t i o n v o n H y a l u r o n i d a s e

Inauguraldissertation zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt

von

Walter Grünschloß

aus

Mundelsheim am Neckar

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München.

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Februar 1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	
Haptoglobin und Hyaluronidase	1
Hyaluronidase - Inhibitoren	2
Inhibitor - Serumspiegel	5
Hyaluronidase - Hemmung	7
II. <u>Versuchsreihen</u>	
Methode und Materialien	10
Gang der Untersuchungen	10
Prinzip der quantitativen Hapto- globinbestimmung	11
Reagentien und Lösungen	13
Apparative Ausrüstung	14
Durchführung der Bestimmung	15
Auswertung	16
III. <u>Ergebnisse</u>	
Tabellarische Übersichten der Er- gebnisse	17
Graphische Darstellung der Ergeb- nisse	22
Vergleich der gefundenen Haptoglo- binspiegel-Werte mit einzelnen dia- gnostischen und versuchstechni- schen Kriterien	24
Beschreibung der Ergebnisse	31
IV. <u>Diskussion</u>	34
V. <u>Zusammenfassung</u>	38
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	39

E I N L E I T U N G

Haptoglobin und Hyaluronidase:

Der Haptoglobin-Spiegel, der im Serum Gesunder durchschnittlich bei einem Haptoglobin-Index von $0,84 \pm 0,04$, entsprechend $89,25 \pm 4,25$ mg%, liegt, wird bei allen den Krankheiten erhöht gefunden, wo ein gesteigerter Gewebsabbau oder -umbau statthat ¹⁾. Für W o u t e r s ²⁾ sind BKS und Haptoglobin-Index deshalb zwei Maße für die Aktivität eines Krankheitsprozesses. P e r r i n i und R i z z i ³⁾ beurteilen den Aktivitätsgrad von chronischen Infektionen, von rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen nach der Erhöhung des Haptoglobin-Spiegels. Nach R u b e n s - D u v a l ⁴⁾ dürfte die Vermehrung von kohlehydratreichen Eiweißkörpern im Serum auf die Wirkung der Hyaluronidase im Bindegewebe zurückzuführen sein. Das entspricht auch der Theorie von J a y l e und B o u s s i e r ⁵⁾, wonach das Haptoglobin (Hp) aus der Grundsubstanz des Bindegewebes durch enzymatische Depolymerisation, hauptsächlich durch Wirkung der Hyaluronidase, in die Blutbahn gelangt.

So wird auch bei primär-chronischer Polyarthrit, bei der eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität erwiesen ⁶⁾ ist, ein erhöhter Haptoglobin-Spiegel gefunden ⁷⁾. Er war unter Zugrundelegung des Toleranzbereiches $> 98\%$ in 40% der Fälle erhöht, gegenüber einem Erwartungswert von 1% und 0,7% bei einem Gesunden-Kollektiv. Eine Abhängigkeit vom Nachweis des Rheumafaktors besteht nicht. Bei Arthrosis deformans bzw. arthritisch - arthrotischen Mischformen ergab sich unter Zugrundelegung des Toleranzbereiches $> 98\%$ eine Haptoglobin-Spiegel-Erhöhung in

12,5% bzw. 25,6% der Fälle. Auch J a y l e , C o s t e und D e l b a r r e ⁸⁾ zeigten die Haptoglobin-Spiegel-Erhöhung bei rheumatischen Erkrankungen auf.

Wie M a t h i e s , S c h a t t e n k i r - c h n e r und L i e b r i c h ⁹⁾ zeigten, läßt sich beim Gesunden durch Testes-Hyaluronidase-Applikation (1200 bzw. 2400 I.E.) ins Bindegewebe eine signifikante Steigerung des Haptoglobin-Serumspiegels hervorrufen. Aber bei i.v. Applikation von 300 - 3000 I.E. Hyaluronidase (Kinetin) fanden sie keine eindeutige Haptoglobin-Spiegel-Erhöhung. Dieser auffällige Befund hat vielleicht seine Ursache in den im Serum wirksamen Hyaluronidase-Inhibitoren.

Hyaluronidase-Inhibitoren:

Als in vitro wirksam unterscheidet G i b b i a n ¹⁰⁾:

- I) Chemisch definierte Hemmstoffe
- II) Unspezifische Serum-Inhibitoren
- III) Spezifische Anti-Hyaluronidasen (im Sinne von spezifischen Antikörpern)

Ad I) Hierzu werden gezählt:

- 1) Metall-Ionen: Fe^{3+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}
- 2) Substrat (Hyaluronsäure) -ähnliche Verbindungen:

Partiell depolymerisierte Hyaluronsäuren, acetylierte, nitrierte, sulfatierte Hyaluronsäuren, Heparin, Chondroitinsulfat, Xylanschweifelsäuren ("Thrombocid"), Polygalacturonschwefelsäure ("Thrombostop"), u.a.

- 3) Verschiedene Phenole und deren Oxydationsprodukte.

4) Einige Porphyrine, Gallenfarbstoffe, ferner Steroide, bes. Cortison, Hydrocortison, Vitamin D u.a., Echinacea purpurea - Extrakt ("Echinacin").

Ad II) Unspezifische Inhibitoren werden im Serum bzw. Plasma des Menschen, zahlreicher Säugtierarten, auch von Vögeln und Kaltblütern gefunden¹¹⁾. Die hierfür verantwortlichen Inhibitoren werden insofern als unspezifisch bezeichnet, als sie sich gegen Testes- wie Bakterienhyaluronidasen, wenn auch verschieden stark, wirksam zeigen. Hierdurch und durch ihre größere Temperaturempfindlichkeit unterscheiden sie sich grundsätzlich von den Antihyaluronidasen.

Manches spricht dafür, daß die unspezifischen Serum-Inhibitoren proteinartiger Natur sind, so z.B., daß sie durch Pepsin, Trypsin, Papain in vitro¹²⁾, ja auch in vivo nach i.v. Injektion¹³⁾ unwirksam gemacht werden. Die Albuminähnlichkeit der unspezifischen Inhibitoren bei der Elektrophorese^{14) 15) 16)} könnte durch die Anwesenheit komplex gebundenen Heparins¹⁷⁾ oder eines diesem nahestehenden Körpers erklärt werden. Denn von Heparin ist bekannt, daß es bei der Elektrophorese mit Globulinen Komplexe mit albuminähnlichen Wanderungseigenschaften bilden kann¹⁸⁾. Bei der Alkoholfällung der Serumproteine (nach C o h n) ist die Inhibitorwirksamkeit aber tatsächlich in den vornehmlich globulinhaltigen Fraktionen I - III nachzuweisen^{19) 20)}. Nach anderen Untersuchungen²¹⁾ wurde ein elektrophoretisch und nach dem Sedimentationsverhalten anscheinend einheitlicher Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 100 000 aufgefunden, der frei von Schwefel und Phosphor war, einen Peptid- von ca. 75% und einen

Lipoidgehalt von 25% aufwies und der 4% Hexosamin und 2% Uronsäure enthielt. Beziehungen der Serum-inhibitoren zu Komponenten des Properdin-Systems werden bestritten²²⁾.

Zur vollen Aktivierung des Serum-inhibitors müssen geeignete, ganz bestimmte Ionenverhältnisse herrschen, vor allem müssen Mg^{++} ²³⁾ oder Co^{++} ²⁴⁾ anwesend sein. Bei weniger als $p_H 6$ geht die Hemmwirkung des Serums auf Hyaluronidase schnell zurück¹⁹⁾. Der unspezifische Serum-inhibitor wirkt auf Hyaluronidase nicht fermentativ ein: Schon nach wenigen Minuten wird in vitro die Maximalhemmung erreicht, und nach längerer Zeit wird das Ferment teilweise oder völlig reaktiviert (wohl infolge proteolytischen Abbaus des Inhibitors, s.o.¹⁹⁾ ²⁵⁾). Die Hemmungsreaktion scheint in weiten Bereichen stöchiometrisch zu verlaufen¹⁵⁾ ¹⁹⁾. Nach i.v. Hyaluronidase-Injektion sinkt der Serum-inhibitorspiegel des Hundes und des Kaninchens dosisabhängig sofort ab, eventuell bis zum Auftreten freien Fermentes im Blut. Ernst nach 1 - 3 Tagen werden dann wieder Normalwerte erreicht¹³⁾.

Ad III) Auch beim gesunden Menschen kommen spezifische Antikörper gegen Hyaluronidasen von Streptokokken²⁶⁾, Staphylokokken²⁷⁾ und Pneumokokken²⁸⁾ vor. Sie sind relativ thermostabil und finden sich in der γ -Globulinfraktion¹⁴⁾ ²⁹⁾. Bei und nach entsprechenden Infektionskrankheiten ist dieser Antihyaluronidase-Blutspiegel erhöht¹⁰⁾. Die Festlegung des Normaltiters richtet sich jeweils nach der Art der Bestimmungsmethode. Als solche sind der "Gerinnselverhinderungstest" und der (genauere) "Trübungsverminderungstest" üblich³⁰⁾.

Inhibitor-Serumspiegel:

Der Spiegel der unspezifischen Seruminhibitoren soll beim Menschen ziemlich unabhängig von Alter und Geschlecht sein ^{31) 32)} und vielleicht bei Männern zwischen 16 und 45 Jahren etwas niedriger als bei Frauen liegen ^{19) 33) 34)}. Der Zyklus der Frau scheint keinen Einfluß auszuüben ^{33) 35)}. Schwangere sollen erhöhte Werte zeigen, besonders im 9. und 10. Monat ^{33) 35) 36)}, das Neugeborene dagegen soll normale Werte haben ³⁶⁾.

Bei zahlreichen Infektionen und nicht-infektiösen Erkrankungen werden die unspezifischen Hyaluronidase-Inhibitoren, häufig in enger Korrelation zum allgemeinen Zustand (z.B. auch bezüglich Temperatur, BKS u.a.) erhöht (gelegentlich auch erniedrigt) gefunden ³⁷⁾. Befunde, wonach der Inhibitorspiegel im Gefolge von operativen Eingriffen vorübergehend erhöht ist ³⁸⁾, deuten darauf hin, daß die Erhöhung Ausdruck irgendeiner stress-Reaktion sein könnte. Bei adrenaletomierten Tieren bleibt dieser Effekt tatsächlich aus ^{37) 39)}. Auch im Serum und der Synovia von Rheumatikern werden häufig anormale Inhibitorwerte gefunden ^{31) 40)}, die sich unter antirheumatischer Therapie normalisieren ⁴¹⁾.

Bei allen fieberhaften, entzündlichen Erkrankungen scheint zwar der Serum-Hyaluronidase-Spiegel vermindert zu sein, jedoch ist offen, welche Rolle dabei dem auch hier zumeist überhöhten Inhibitorspiegel zukommt ¹⁰⁾. Auffälligerweise findet sich jedoch in vielen pathologischen Fällen, wo man erfahrungsgemäß erhöhte Seruminhibitorspiegel erwarten kann, die Hyaluronidaseaktivität mehr oder minder stark erniedrigt ⁴²⁾.

Bei Rheumatismus, der hier speziell interessierenden Krankheit, ist es anders: Dort wurde mehrfach eine

erhöhte Hyaluronidaseaktivität gefunden^{6) 43) 44)}. Dies wird auch bestätigt durch eine Vermehrung der Spaltprodukte der Hyaluronsäure (Glucosamin und Glucuronsäure)⁴⁵⁾. Aber die unspezifischen Hyaluronidase-Inhibitoren sind nach D o r f m a n⁴⁶⁾, G o o d und G l i c k³¹⁾, G r a i s und G l i c k⁴⁷⁾, auch hier vermehrt, was von S t e p a n t s c h i t z⁴⁸⁾ wiederum als Zeichen der beim Rheumatismus primär erhöhten Hyaluronidaseaktivität aufgefaßt wird. Nach T e r b r ü g g e n⁴³⁾ sind diese Befunde so zu deuten, daß die Neutralisation der Hyaluronidase durch zwar kompensatorisch vermehrte, aber noch nicht ausreichende Inhibitoren mit der Neubildung von Hyaluronidase nicht Schritt hält.

Bei aktiv rheumatischen Erkrankungen wird auch eine statistisch signifikante Erhöhung des Antihyaluronidasemittelwertes nachgewiesen⁴⁹⁾. Diesen Untersuchungen nach sollen die höchsten Einzeltiter und den höchsten Titermittelwert Patienten mit akutem, aktivem rheumatischen Fieber aufweisen, die sich im Anfang der Erkrankung befinden und deutliche klinische Erscheinungen des akuten rheumatischen Fiebers zeigen.

Bis die Titer ihre maximale Höhe erreichen, wird allgemein mit einer Zeit von 3 Wochen gerechnet. Mit dem Abklingen der klinischen Erscheinungen sinken auch die Titer, kehren aber erst etwa 6 bis 8 Monate nach klinischer Heilung zur Norm zurück. Bei rheumatischen Rezidiven ist der Antihyaluronidasetiter stets erhöht, im Gegensatz zum Antistreptolysintiter, der sich dann nicht in solcher Häufigkeit erhöht findet.

Nach Q u i n n ⁵⁰⁾ ist der Antihyaluronidasetiter bei primär - chronischer Polyarthrit (p.c.P.) nicht von dem gesunder Kontrollpersonen unterschieden. F a b e r ⁵¹⁾ berichtet von 100 Patienten mit p.c.P., von denen 75 normale, 16 zweifelhaft und 9 einwandfrei erhöhte Titer zeigten.

Hyaluronidase-Hemmung:

Auf welche Weise eine Hyaluronidase-Hemmung zustande kommt, ist allerdings nicht hinreichend bekannt. Die meisten antirheumatisch wirksamen Pharmaka entfalten ihre Hyaluronidasehemmwirkung nur in vivo und nicht in vitro. Für ihren Effekt sind also bestimmte mittelbare vegetative, hormonale oder humorale Vorgänge notwendig⁵²⁾.

Andererseits kann die unter bestimmten Versuchsanordnungen bewirkte Hemmung von Testes-Hyaluronidase der oben aufgeführten in vitro wirksamen Hyaluronidase-Hemmstoffe sicher nicht als Beweis für ihren Reaktionsmechanismus in vivo gelten¹⁰⁾.

M a t h i e s ⁵³⁾ ⁵⁴⁾ nimmt aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen an, daß eine Hyaluronidase-Hemmung durch Antirheumatica über eine Nebennierenmark-Aktivierung zustande kommt.

Schließlich muß auch darauf hingewiesen werden, daß die Testes-Hyaluronidase bei in-vitro-Versuchen sich hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit ganz spezifisch von den Bakterien- und den Gewebshyaluronidasen unterscheidet⁵⁵⁾.

G i b b i a n ¹⁰⁾ vermutet, daß auf jeden Fall, i.v. gegeben, Hunderte und Tausende von I.E. Hyaluronidase pro kg Tier nötig seien, um die Serum-inhibitoren zu überwinden, und weil die Hyaluronidase nach der

Injektion ziemlich rasch aus dem Kreislauf verschwindet. Das letzte stimmt mit den Befunden von E l - s t e r und L o w r y ⁵⁶⁾ überein: Nach i.v. verabreichter Hyaluronidase (7 500 Trübungs-Einheiten, entsprechend ca. 6 990 I.E.) war beim Kaninchen die Maximalkonzentration im Serum nach 5 Min. erreicht. Nach 60 Min. war das Ferment turbidimetrisch bereits nicht mehr bestimmbar. Der Plasmainhibitorspiegel wurde für 8 Std. erniedrigt und normalisierte sich erst nach 24 - 72 Std. wieder.

Anscheinend gelangt aber die i.v. injizierte Hyaluronidase bei genügend hoher Dosierung doch in kurzer Zeit an den Ort ihrer Wirksamkeit ins Bindegewebe, wie die Versuche von R o b e r t , M o m - b e l l o n i und C r o s t i ⁵⁷⁾ aufzeigen: Nach Injektion von 3 500 I.E. Hyaluronidase i.v. beim Kaninchen war der Serum-Haptoglobinspiegel nach 9 Std. auf ca. 350% des Ausgangswertes angestiegen. Das kann als Beweis dafür gelten, daß die Hyaluronidase ins Bindegewebe gelangt war. Wollte man vergleichbare Untersuchungen beim gesunden Menschen durchführen, so müßte man freilich 70 - 80fach höhere Hyaluronidase-Dosen anwenden als beim Kaninchen. So ist es verständlich, daß M a t h i e s und S c h a t t e n k i r c h n e r ⁹⁾ auch nach i.v. Injektion von 3 000 I.E. Hyaluronidase keinen Haptoglobinspiegel-Anstieg beobachten konnten. Beim Gesunden reichen die Serum-inhibitoren zur Neutralisation dieser Hyaluronidase-Dosen offenbar aus. Beim Rheumakranken ist jedoch das Hyaluronsäure- Hyaluronidase-Gleichgewicht tiefgreifend pathologisch verändert ³⁰⁾. Bei ihm liegen in dieser Hinsicht ganz andere Bedingungen vor als beim gesunden Menschen. Folgt man der oben angeführten Annahme von T e r - b r ü g g e n ⁴³⁾, nämlich daß beim Rheumatismus die

Hyaluronidase-Aktivität schon von vornherein die Hyaluronidase-Inhibitoren überwiege, so könnte man nach i.v. Applikation auch von relativ niedrigen Dosen von Hyaluronidase beim Rheumatiker mit einer merklichen Zunahme der Hyaluronidase-Aktivität und als deren Folge, auch mit einem Anstieg des Haptoglobulin-Spiegels rechnen. Daher schien es von einigem Interesse, das Verhalten des Haptoglobulin-Spiegels beim Patienten mit primär-chronischer Polyarthritits nach i.v. Injektion von Hyaluronidase einmal zu untersuchen. Es war der Zweck dieser Arbeit, zu prüfen, ob sich oder wie sich bei solchen Patienten der Serum-Haptoglobulin-Spiegel verändert, wenn man ihnen vorher Testes-Hyaluronidase in einer Dosierung von 2 400 - 3 000 I.E. i.v. injizierte.

VERSUCHSREIHEN

Methode und Materialien

Die Untersuchungen wurden an 24 erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts vorgenommen, die in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München in ambulanter Behandlung standen. Bei allen Patienten war klinisch, röntgenologisch bzw. serologisch eine primär-chronische Polyarthrit (p.c.h.) diagnostiziert worden. Alle Patienten standen deshalb unter Antirheumatica-Therapie, bei der in den meisten Fällen auch Corticosteroid-Derivate eingesetzt worden waren. Während der Dauer der Untersuchung wurde die jeweilige Therapie nicht geändert.

Zur Blutentnahme und zur Injektion wurden normale Injektionskanülen Nr. 1 und Nr. 2 verwendet. Injiziert wurde das Stier-Testes-Hyaluronidase-Präparat "Kinetin" der Firma Schering AG, Berlin. (Ampullen à 150 I.E. in Trockenform). Der Inhalt der Ampullen wurde kurz vor jeder Injektion mit 10 ccm steriler 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgelöst.

Es wurden bei 5 Patienten 2400 I.E.,

bei 10 Patienten 2700 I.E.

und bei 9 Patienten 3000 I.E.

Kinetin i.v. appliziert.

Gang der Untersuchungen:

An 3 Tagen hintereinander wurden jeweils vormittags den nüchternen Patienten aus der Cubitalvene ca. 5 ccm Blut entnommen. Um Hämolyse durch mechanische Einwirkung zu vermeiden, wurde das Blut

nicht mit der Spritze abgezogen, sondern das aus der Kanüle abtropfende Blut vorsichtig in einem Reagensglas aufgefangen. Nach jeweils der ersten Blutabnahme wurde unmittelbar anschließend die Hyaluronidase-Kochsalzlösung injiziert. Genau 24 Std. und 48 Std. später wurden dann zwei weitere Blutentnahmen vorgenommen.

Das abgenommene Blut wurde 1 bis 2 Std. nach der Abnahme mit niedriger Tourenzahl vorsichtig zentrifugiert, das gewonnene Serum mit einer Glaspipette abgehoben und sofort tief eingefroren.

Die so konservierten Seren wurden gesammelt und später dann gemeinsam auf ihren quantitativen Haptoglobulin-Gehalt nach der von J a y l e angegebenen Aktivierungsmethode geprüft.

Prinzip der quantitativen Haptoglobulin-Bestimmung:

Die quantitativen Bestimmungsmethoden des Haptoglobins (Hp) beruhen auf dem Prinzip der Fähigkeit des Hp, stöchiometrisch mit Hämoglobin (Hb) zu reagieren und dabei die Peroxydaseaktivität des Hb beträchtlich zu steigern. Durch Messung der Peroxydaseaktivität kann die Menge des Hp-Hb-Komplexes bestimmt werden. Bei der von J a y l e 58) 59) 60) angegebenen gebräuchlichsten Aktivierungsmethode, die ich bei meinen Untersuchungen, gering modifiziert, anwandte, wird so vorgegangen, daß nach Sättigung des Hp in einer bestimmten Serummenge mit Pferde-Hb Äthylperoxyd zugegeben wird, das durch den entstandenen Hp-Hb-Komplex in O_2 und C_2H_5OH gespalten wird. Nach Aufnahme zweier Elektronen von 2 Jodionen aus einer zugegebenen Jodlösung durch das freigesetzte Sauerstoff-Atom entsteht durch Oxydation elementares Jod, das mit Natriumthiosulfat

titriert wird. Als Indikator dient Stärke. Die hierdurch ermittelte freigewordene Jodmenge ist direkt proportional der Menge des die Reaktion katalysierenden Komplexes. Die zur Titration benötigte Menge $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ist also ein Maß für den Hp-Gehalt des titrierten Serums.

Die in der Literatur angegebenen Maßeinheiten sind der Titrationswert, der Hp-Index und die absolute Hp-Menge. Der Titrationswert ist die Menge 0,01 n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, die bei der Titration verbraucht wird, abzüglich der Menge, die ein Muster des Reagensgemisches ohne Serum verbraucht. Die Einheit des Hp-Indexes entspricht der Hp-Konzentration in einem Serum, das ein gleiches Volumen einer Hb-Lösung sättigt, die 1/80 000 molar bezüglich des Hb-Gesamt-moleküls ist ⁶¹⁾. Dabei liegen folgende Tatsachen zugrunde: Der Hp-Hb-Komplex enthält äquimolare Mengen Hb und Hp. Hp hat ein Molekulargewicht von 85 000. Dimere und Polymere des Hp binden jeweils 2 bzw. mehrere Moleküle Hb; eine 1/85 000 molare Hp-Lösung bindet also das Hb der gleichen Menge einer 1/80 000 molaren Hb-Lösung. Eine Hp-Index-Einheit entspricht demzufolge

$$\frac{85\ 000}{80\ 000} \text{ g/l} = 1,0625 \text{ g/l} = 106,25 \text{ mg/100 ml.}$$

Bei der von mir durchgeführten Aktivierungsmethode zur quantitativen Bestimmung des Hp wird der Hp-Hb-Komplex mit seinen Peroxydaseeigenschaften, der beim Zusammenbringen einer bestimmten Menge des zu bestimmenden Serums mit einer Hb-Lösung entsteht, zur Katalysierung folgender chemischer Reaktionen benutzt:



wobei bei größerer Menge des Komplexes in derselben Zeit entsprechend mehr elementares Jod frei wird. Die Menge des elementaren Jods ist also zur Menge des Hp-Hb-Komplexes und somit auch der Hp-Konzentration des untersuchten Serums direkt proportional, wenn die Reaktion unter gleichen Bedingungen der Temperatur, p_H und Zeit abläuft, wie es für eine Fermentreaktion notwendig ist.

Um nun aber aus der Menge des freiwerdenden Jods direkt die Hp-Menge bzw. -Konzentration des untersuchten Serums errechnen zu können, ist folgende Feststellung notwendig: 0,05 ml Serum, in dem eine Hp-Konzentration von 106,25 mg pro 100 ml vorhanden ist, das also nach obiger Definition den Hp-Index 1 hat, ist in der Lage, wenn sein Hp mit Hb gesättigt ist, bei p_H 4,4 und 32 °C in 5 Min. bei der obengen. Reaktion 1 ml 0,01 normales Jod freizusetzen. Demzufolge kann also der Hp-Index auch durch die Menge 0,01 normaler Jodlösung in ml definiert werden, die durch Einwirkung von 0,05 ml Serum in 5 Min. frei wird und ist aus dem Titrationswert unter Zugrundelegung der gegebenen Versuchsanordnungen zu errechnen. Die absolute Hp-Menge läßt sich unter Berücksichtigung der Molekulargewichte des Hp (85 000) und des Hb (80 000) nach der Formel

$$\frac{\text{Hp-Index} \times 85\,000 \times 100}{80\,000} = \text{Hp-Index} \times 106,25$$
$$= \text{Hp in mg/100 ml Serum}$$

errechnen.

Reagentien und Lösungen:

a) Pferde-Hb.Lösung: 0,085 g Pferde-Hb (Behring-Werke, Marburg-Lahn) wird in 100 ml Aqua dest. aufgelöst. Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank ist etwa

eine Woche lang möglich.

b) Kaliumjodidlösung: 0,1 molare Kaliumjodidlösung (16,6 g KJ) pro 1 l Aqua dest.), Aufbewahrung in dunkler Flasche.

c) Acetatpufferlösung p_H 4,4 0,1 normal: 635 ml 0,1 normale Essigsäure + 365 ml 0,1 normale Natriumacetatlösung.

d) Äthylhydroperoxydlösung 0,11 normal: Herstellung aus konzentrierter Lösung (AB Ferrosan, Lalmö). Wiederholte Bestimmung der Normalität der konzentrierten Lösung ist erforderlich und geschieht folgendermaßen: 0,1 ml Äthylhydroperoxyd + 2 ml Kaliumjodidlösung (20 g/100 ml) + 2 Tropfen Essigsäure läßt man 4 Std. in einer Porzellanschale stehen. Dann wird mit 0,05 normaler Natriumthiosulfatlösung titriert. Die aus der konzentrierten Lösung hergestellte 0,11 normale Verdünnung kann im Kühlschrank etwa 2 Tage aufbewahrt werden.

e) Jodlösung: Die 1 normale Stammlösung (in dunkler Flasche aufbewahren) wird vor Gebrauch auf 0,01 Normalität verdünnt. Die unverdünnte Lösung hält im Dunkeln bei + 4 °C etwa 2-3 Tage.

f) Natriumthiosulfatlösung 0,01 normal: Eine 0,1 normale Stammlösung (in dunkler Flasche aufbewahren) wird vor Gebrauch auf 0,01 normal verdünnt.

g) Stärkelösung 0,5 %ig als Indikator: 0,5 g Stärke auf 100 ml Aqua dest. Kurzes Kochen und kräftiges Schütteln der Lösung. Im Kühlschrank aufbewahren.

Apparative Ausrüstung:

h) Wasserbad mit Thermostat (Köttermann). Darin PVC-Einsatz (Sonderanfertigung) mit halben Eiereinkaufsbehältern aus durchsichtigem Material. Wassertemperatur 32 °C.

i) Automatische Bürette für 10 ml auf schwenkbarem Stativ (Sonderanfertigung).

Durchführung der Bestimmung:

Es werden in einem Untersuchungsgang jeweils eine Serie von 5 Schälchen (h) austitriert.

Die im Wasserbad liegenden Schälchen werden mit 0,1 ml der Hb-Lösung (a) und - mit Ausnahme des ersten, das zur Bestimmung des Leerwertes von Hb dient - mit 0,02 ml des eingefrorenen und kurz vor der Untersuchung wieder aufgetauten Serums beschickt. Danach werden jedem Schälchen 3 ml der KJ-Lösung (b) beigegeben. Daraufhin wird jedem Schälchen 10 ml eines Gemisches aus 100 ml Acetatpufferlösung (c) und 10 ml Äthylhydroperoxydlösung (d) (Gemisch nur etwa 20 Min. verwendungsfähig) in Abständen von 60 Sek. zugefügt. Jeweils 40 Sek. nach der Beschickung mit diesem Gemisch wird jedem Schälchen schließlich noch 0,5 ml Jodlösung 0,01 n (e) beigegeben. Nach 4 $\frac{1}{2}$ Min. (vom Beschicken des 1. Schälchens an gerechnet) beginnt die Titration mit Na-Thiosulfatlösung (f). 15 Sek. zuvor gibt man 3 Tropfen Stärkelösung hinzu. Die Titration muß jeweils nach 30 Sek. beendet sein, so daß sie die nach 5 Min. freigesetzte Menge Jod ermittelt. 60 Sek. nach Beginn der Titration des ersten Schälchens beginnt die zweite Titration usw. Nach 9 Minuten sind alle Schälchen titriert. Die Menge des bei der Titration verbrauchten Na-Thiosulfates abzüglich der Menge, die zur Titration des ersten Schälchens ohne Serum (Hb-Leerwert) benötigt wird, stellt den Titrationswert dar. Vom Leerwert und von jedem Schälchen werden Doppelbestimmungen durchgeführt. - Wenn sich bei meinen Untersuchungen

in seltenen Fällen die Titrationswerte um mehr als 0,05 ml unterschieden, wurde der Versuch wiederholt, ansonsten wurde der Mittelwert der Auswertung zugrundegelegt.

Auswertung

Aus dem Titrationswert wurde der Hp-Index errechnet, der definiert ist durch die Menge 0,01 n Jodlösung in ml, die durch Einwirkung von 0,05 ml Serum in 5 Min. frei wird (siehe oben).

Da ich bei meiner Versuchsanordnung aber mit 0,02 ml Serum statt 0,05 ml Serum arbeitete, war der Titrationswert noch mit dem Faktor 2,5 zu multiplizieren. Aus dem Hp-Index wiederum wurde der absolute Hp-Gehalt in mg/100 ml Serum unter Berücksichtigung der Molekulargewichte des Hb und Hp durch Multiplikation mit dem Faktor 106,25 errechnet (siehe oben).

Tabelle 2

Hyaluronidase-Dosis: 2 700 I.E.

Person	Diagnose	BAS	C.- r.P.	Latex -Test	Elektro- phorese	Titrat.- Wert	Hp- Index	Hp in mg%	Anstieg/ Abfall
F	p.c.P.	13/33	Ø	Ø	A.: 56,7% α.: 6,3% α.: 9,9% β: 11,7% γ: 15,4%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,6 0,9 0,55	63,8 95,6 58,4	+ 50,0% - 8,4%
G	p.c.P. (Mischform) Arthr.def. Spond.aef.	6/16	++	(+)	A.: 60,4% α.: 5,5% α.: 8,0% β: 10,6% γ: 15,5%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,31 0,13 0,18	82,3 34,5 47,8	- 58,1% - 41,9%
H	p.c.P. Spondyl- arthr.def.	15/30	+	+	A.: 47,4% α.: 7,5% α.: 11,9% β: 13,4% γ: 19,8%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,28 0,22 0,20	74,4 58,4 53,1	- 21,5% - 28,6%
I	p.c.P.	3/8	+	+++	A.: 57,2% α.: 6,3% α.: 8,1% β: 10,8% γ: 17,6%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,63 0,64 0,64	1,575 1,60 1,60	+ 1,6% + 1,6%
K	p.c.P.	13/29	+	+	A.: 56,3% α.: 4,2% α.: 8,4% β: 12,6% γ: 18,5%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,34 0,55 0,75	0,85 1,375 1,875	+ 60,6% + 120,6%

Hyaluronidase-Dosis: 2 700 I.E.

Person	Diagnose	BKS	C.- r.P.	Latex -Test	Elektro- phorese	Tit.- Wert	Hp- Index	Hp in mg%	Anstieg/ Abfall
=====									
L (f.)	p.o.P.	18/44	Ø	+	A.: 54,2% α ₁ : 6,4% α ₂ : 7,6% β: 13,0% γ: 18,8%	0,25 0,28 0,32	0,625 0,70 0,80	66,4 74,4 85,0	+ 12,0% + 28,0%
=====									
M (f.)	p.o.P. Parateno- sitis crepit. M. Raynaud	19/27	Ø	Ø	A.: 66,6% α ₁ : 5,5% α ₂ : 6,6% β: 7,6% γ: 13,7%	0,16 0,26 0,32	0,40 0,655 0,80	42,5 69,6 85,0	+ 62,5% + 100,0%
=====									
N (f.)	p.o.P.	6/20	Ø	++	A.: 59,6% α ₁ : 5,1% α ₂ : 6,7% β: 12,0% γ: 16,6%	0,21 0,12 0,22	0,525 0,30 0,55	55,8 31,8 58,4	- 42,9% + 4,7%
=====									
O (f.)	p.o.P. Arthr.def. Osteopor. Spond.def.	70/120	+	+	A.: 44,1% α ₁ : 6,4% α ₂ : 13,2% β: 12,4% γ: 23,9%	0,73 0,46 0,26	1,825 1,15 0,65	193,9 122,2 69,1	- 37,0% - 64,4%
=====									
P (f.)	p.o.P.	10/23	Ø	+		0,18 24 Std. 48 Std.	0,45 0,70	47,8 74,4	+ 55,5%

Tabelle 4

Hyaluronidase-Dosis: 3 000 I.E.

Person	Diagnose	BKS	C.- r.P.	Latex -Test	Elektro- phorese	Tit.- Wert	Hp- Index	Hp in mg%	Anstieg/ Anfall
U (f.)	p.c.P.	20/42	+	Ø	A.: 44,6% α.: 7,3% α.: 11,9% β.: 14,0% γ.: 22,2%	0,64 0,57 0,71	1,60 1,425 1,775	170,0 151,4 188,6	- 10,9% + 10,9%
R (f.)	p.c.P. (ohne) Arthr.def. Osteopor.	20/48	Ø	+	A.: 47,5% α.: 5,1% α.: 9,2% β.: 12,2% γ.: 26,0%	0,63 0,67 0,21	1,575 1,675 0,525	167,3 178,0 55,8	+ 6,3% - 66,7%
S (f.)	p.c.P. Infektions- Rheumatoid	5/14	Ø	+	A.: 51,6% α.: 5,6% α.: 10,4% β.: 11,2% γ.: 21,2%	0,13 0,28 0,17	0,325 0,70 0,425	34,5 74,4 45,2	+ 115,4% + 30,8%
T (f.)	p.c.P.	35/61	+	Ø	A.: 46,0% α.: 6,0% α.: 10,6% β.: 14,4% γ.: 23,0%	0,30 0,43	0,75 1,075	79,7 114,2	+ 43,3%
U (f.)	p.c.P. (ohne) Arthr.def.	15/38	+	+++	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,31 0,35 0,29	0,775 0,875 0,725	82,3 93,0 77,0%	+ 12,9% - 6,5%

Tabelle 5

Hyaluronidase-Dosis: 3000 I.E.

Person Diagnose	BKS	C.- r.P.	Latex -Text	Elektro- phorese	Titr.- Wert	Hp- Index	Hp in mg%	Anstieg/ Abfall
V (m.)	13/33	+	++	A.: 50,4% α ₁ : 5,9% α ₂ : 9,0% β: 12,7% γ: 22,4%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	1,025 1,00 0,375	108,9 106,3 39,8	- 2,4% - 63,4%
W (m.)	32/64	++	+++	A.: 50,2% α ₁ : 5,9% α ₂ : 11,1% β: 16,4% γ: 14,4%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	1,70 1,575 1,425	180,6 167,3 151,4	- 7,4% - 16,2%
X (m.)	17/38	+	+++	A.: 56,1% α ₁ : 6,8% α ₂ : 9,1% β: 12,9% γ: 15,1%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	1,075 0,29 0,27	114,2 77,0 71,7	- 32,6% - 37,2%
Y (m.)	25/55	++	+	A.: 58,2% α ₁ : 4,9% α ₂ : 7,2% β: 19,0% γ: 18,7%	0 Std. 24 Std. 48 Std.	0,425 0,17 0,32	45,2 45,2 85,0	0 % + 88,2%

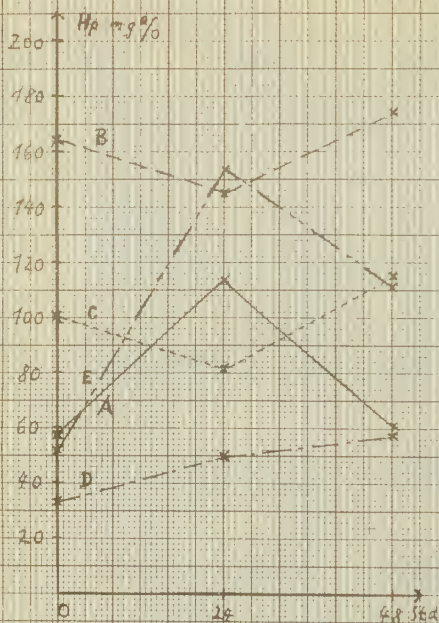


FIG. 1 Dosis: 2,400 I.B.

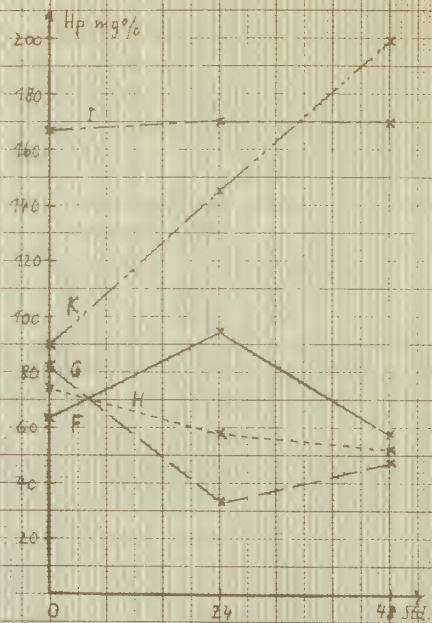


FIG. 2 Dosis: 2,700 I.B.

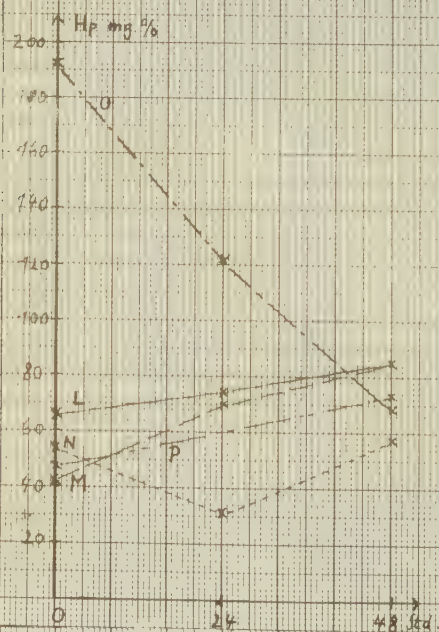


FIG. 3 Dosis: 2,700 I.B.

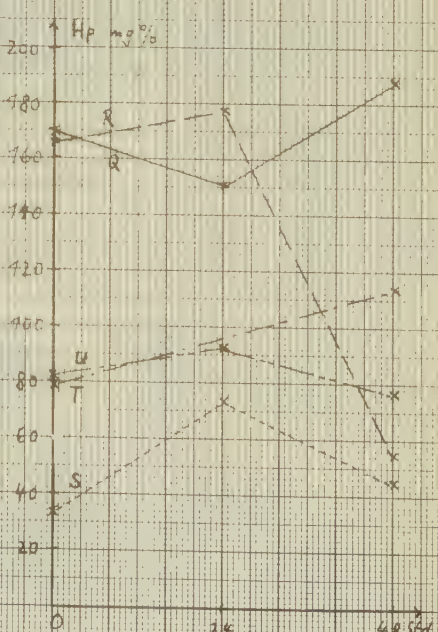


FIG. 4 Dosis: 3,000 I.B.

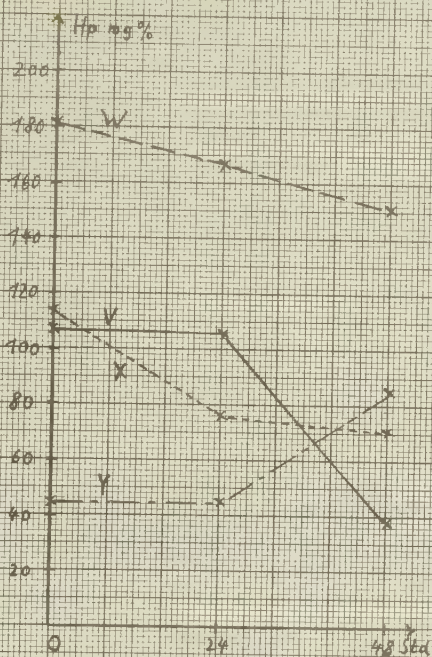


Fig. 2

Dosis: 3 000 I.E.

Tabelle 6

Vergleich: BKS / Hp-Spiegel

Person	BKS	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%) bez. auf O-Wert	Fälle(%) > -25 %	mit Hp-Spiegel - < -25% < +25%	Änderung > + 25%
D	2/ 5	34,5	+	46,1	69,2	
I	3/ 8	167,3	+	1,6	1,6	
C	3/ 9	100,9	-	18,4	15,9	2 (33,3%)
S	5/14	34,5	+	115,4	30,8	
G	6/16	82,3	-	58,1	41,9	
N	6/20	55,8	-	42,9	4,7	
A	10/26	58,4	+	95,4	4,5	
K	13/29	90,3	+	60,6	120,6	
V	13/33	108,3	-	2,4	63,4	
F	13/33	63,8	+	50,0	8,4	
H	15/35	74,4	-	21,5	28,6	
U	15/38	82,3	+	12,9	6,5	
B	17/27	164,7	-	11,3	6,4	6 (46,1%)
M	19/27	42,5	+	62,5	10,0	
X	17/38	114,2	+	32,6	37,2	
L	18/44	66,4	+	12,0	28,0	
Q	20/42	170,0	-	10,9	10,9	
R	20/48	167,3	+	0,3	66,7	
Y	25/55	45,2	±	0	88,2	

Tabelle 7

Vergleich: C.r.P. / Hp-Spiegel

Person	C.r.P.	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%), 48 Std.Wert(%) bez. auf O-Wert	Fälle(%) mit Hp-Spiegel - Änderung > -25 % < -25% < +25% > + 25%
A	Ø	58,4	+ 95,4	+ 4,5
D	Ø	34,5	+ 46,1	+ 69,2
E	Ø	53,1	+ 190,0	+ 112,6
F	Ø	63,8	+ 50,0	- 8,4
L	Ø	66,4	+ 12,0	+ 28,0
M	Ø	42,5	+ 62,5	+ 10,0
N	Ø	55,8	+ 42,9	+ 4,7
R	Ø	167,3	- 6,3	- 66,7
S	Ø	34,5	+ 115,4	+ 30,8
B	+	164,7	- 11,3	+ 6,4
C	+	100,9	- 18,4	+ 15,9
H	+	74,4	- 21,5	+ 28,6
I	+	167,3	+ 1,6	+ 1,6
K	+	90,3	+ 60,6	+ 120,6
O	+	193,9	- 37,0	+ 64,4
Q	+	170,0	- 10,9	+ 10,9
U	+	82,3	+ 12,9	- 6,5
V	+	108,3	- 2,4	- 63,4
X	+	114,2	- 32,6	- 37,2
G	++	82,3	- 58,1	- 41,9
W	++	180,6	- 7,4	- 16,2
Y	++	45,2	+ 0	+ 88,2
				2 (22,2%)
				0 (0%)
				7 (77,8%)
				5 (38,5%)
				6 (46,1%)
				2 (15,4%)

Tabelle 8

Vergleich: Latex - Test / Hp-Spiegel

Person	Latex -Test	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%), bez. auf O-Wert	48 Std.Wert(%)	Fälle(%) > -25 %	mit Hp-Spiegel < -25% < +25%	- Änderung > + 25%
F	Ø	63,8	+ 50,0	-	8,4	0	1
M	Ø	42,5	+ 62,5	+	10,0		7
Q	Ø	170,0	- 10,9	+	10,9		
G	(+)	82,3	- 58,1	-	41,9		
A	+	58,4	+ 95,4	+	4,5		
D	+	34,5	+ 46,1	+	69,2		
E	+	53,1	+ 190,0	+	112,6		
H	+	74,4	- 21,5	+	28,6		
K	+	90,3	+ 60,6	-	120,6	4 (36,4%)	7 (63,6%)
L	+	66,4	+ 12,0	+	28,0	0 (0%)	
O	+	193,9	- 37,0	-	64,4		
R	+	167,3	+ 6,3	-	66,7		
S	+	34,5	+ 115,4	+	30,8		
Y	+	45,2	- 0	+	88,2		
C	++	100,9	- 18,4	+	15,9		
N	++	55,8	- 42,9	+	4,7		
V	++	108,9	- 2,4	-	63,4		
B	++	164,7	- 11,3	+	6,4		
I	+++	167,3	+ 1,6	+	1,6		
U	+++	82,3	+ 12,9	-	6,5		
W	+++	180,6	- 7,4	-	16,2	3 (37,5%)	5 (62,5%)
X	+++	114,2	- 32,6	-	37,2	0 (0%)	

Tabelle 9

Vergleich: α_2 - Glob. / Hp-Spiegel

Person	α_2 -Glob. (Relat.%)	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%), 48 Std.Wert(%) bez. auf O-Wert	Fälle(%) mit Hp-Spiegel-Änderung > -25 % < -25% < +25% > + 25%
M	6,6	42,5	62,5	
N	6,7	55,8	42,9	10,0
E	7,0	53,1	190,0	4,7
Y	7,2	45,2	0	112,6
L	7,6	66,4	12,0	88,2
G	8,0	82,3	58,1	28,0
I	8,1	167,3	1,6	41,9
K	8,4	90,3	60,6	1,6
				120,6
V	9,0	108,9	2,4	63,4
X	9,1	114,2	32,6	37,2
R	9,2	167,3	6,3	66,7
C	9,6	100,9	18,4	15,9
F	9,9	63,8	50,0	8,4
S	10,4	34,5	115,4	30,8
A	10,8	58,4	95,4	4,5
W	11,1	180,6	7,4	16,2
B	11,3	164,7	11,3	6,4
H	11,9	74,4	21,5	28,6
Q	11,9	170,0	10,9	10,9
O	13,2	193,9	37,0	64,4
				5 (41,7%)
				4 (33,3%)
				3 (25,0%)
				2 (25,0%)
				1 (12,5%)
				5 (62,5%)

Tabelle 10

Vergleich: γ -Glob. / Hp.-Spiegel

Person	γ -Glob. (Relat.%)	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%), 48 Std.Wert(%) bez. auf O-Wert	Fälle(%) $> -25\%$	Fälle(%) mit Hp-Spiegel-Änderung $< -25\%$ $< +25\%$ $> +25\%$
M	13,7	42,5	62,5	10,0	
W	14,4	180,6	7,4	16,2	
X	15,1	114,2	32,6	37,2	
F	15,4	63,8	50,0	8,4	
G	15,5	82,3	58,1	41,9	
N	16,6	55,3	42,9	4,7	
I	17,6	167,3	1,6	1,6	
C	18,2	100,9	18,4	15,9	
K	18,5	90,3	60,6	120,6	
Y	18,7	45,2	0	88,2	
L	18,8	66,4	12,0	28,0	
H	19,8	74,4	21,5	28,6	
S	21,2	34,5	115,4	30,8	
E	21,6	53,1	190,0	112,6	
Q	22,2	170,0	10,9	10,9	
V	22,4	108,9	2,4	63,4	
T	23,0	79,7		43,3	
O	23,9	193,9	37,0	64,4	
B	24,4	164,7	11,3	6,4	
A	25,4	58,4	95,4	4,5	
				2 (33⅓%)	2 (33⅓%)

Vergleich: Hp - O - Wert / Hp-Spiegel-Änderung

Person	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%), 48 Std.Wert(%) bez. auf O-Wert	Fälle(%) > -25 %	mit Hp-Spiegel - Änderung < -25% < +25%	> + 25%
D	34,5	+ 46,1	+ 69,2		
S	34,5	+ 115,4	+ 30,8		
M	42,5	+ 62,5	+ 10,0		
J	45,2	± 0	+ 88,2		
P	47,8		+ 55,5		
E	53,1	+ 190,0	+ 112,6		
N	55,8	- 42,9	+ 4,7	5 (31,25%)	10 (62,5%)
A	58,4	+ 15,4	+ 4,5		
F	63,8	+ 50,0	- 8,4		
L	66,4	+ 12,0	+ 28,0		
H	74,4	+ 21,5	- 28,5		
U	82,3	+ 12,9	- 6,5		
G	82,3	+ 58,1	- 41,9		
K	90,3	+ 60,6	+ 120,6		
V	108,9	+ 2,4	- 63,4		
X	114,2	- 32,6	- 37,2		
B	164,7	- 11,3	+ 6,4		
I	167,3	+ 1,6	+ 1,6		
R	167,3	+ 6,3	- 66,7	2 (33 1/3%)	4 (66 2/3%)
Q	170,0	- 10,9	+ 10,9		0 (0 %)
W	180,6	- 7,4	- 16,2		
O	193,9	- 37,0	- 64,4		

Tabelle 12

Hp-Spiegel-Änderungen (in Beziehung zur Gesamtfallzahl)

Person	O-Wert Hp in mg%	24 Std.Wert(%) bez. auf Hp-O-Wert	Fälle(%) >-25%	mit Hp-Spiegel - < -25% < +25%	Änderung > + 25%
R	167,3	+	6,3	66,7	
O	193,9	-	37,0	64,4	
V	108,9	-	2,4	63,4	
G	82,3	-	58,1	41,9	
N	55,8	-	42,9	4,7	
X	114,2	-	32,6	37,2	
H	74,4	-	24,5	28,5	
7 (31,8%)					
W	180,6	-	7,4	16,2	
B	164,7	-	11,3	6,4	
Q	170,0	-	10,9	10,9	
I	167,3	+	1,6	1,6	
U	82,3	+	12,9	6,5	
5 (22,7%)					
L	66,4	+	12,8	28,0	
F	63,8	+	50,0	8,4	
M	42,5	+	62,5	10,0	
P	47,8	-	—	55,5	
D	34,5	+	46,1	69,2	
J	45,2	±	0	88,2	
A	58,4	+	95,4	4,5	
S	34,5	+	115,4	30,8	
K	90,3	+	60,6	120,6	
E	53,1	+	190,0	112,6	
10 (45,5%)					

ERGEBNISSE

Die Verhältnisse, wie sie sich nach Beendigung der Versuche ergaben, sind in den Tabellen 1 bis 12 und in den Figuren 1 bis 5 zusammengestellt. Der Haptoglobingehalt der untersuchten Seren wurde mit Hilfe des Titrationswertes der oben beschriebenen Methode, dem Haptoglobin-Index, und daraus berechnet, in mg pro 100 ml Serum angegeben. Außerdem wurde die Veränderung des Haptoglobin-Spiegels (Erhöhung, Erniedrigung) nach der Injektion in Prozent, bezogen auf den Ausgangswert, angegeben. In der Rubrik "Person" (der Tab. 1-5) bedeutet "(f)" weibliches, "(m)" männliches Geschlecht. "p.c.P." in der Rubrik Diagnose wurde als Abkürzung für primär-chronische Polyarthritits gebraucht.

In den graphischen Darstellungen wurde der Haptoglobingehalt in mg% als eine Funktion der Zeit gezeichnet.

Wie aus den Tabellen 1-5 ersichtlich, liegen die Haptoglobin-Serum-Spiegel 24 Std. bzw. 48 Std. nach Injektion der Hyaluronidase wenig, mäßig oder deutlich zum Teil über, zum Teil unter dem jeweiligen Ausgangswert, ohne daß dabei in Beziehung zur applizierten Hyaluronidase-Dosis, zur Diagnose, des Geschlechts oder der Zeit, irgend eine Gesetzmäßigkeit zu erkennen wäre.

In den Tabellen 6 - 10 wurde der Haptoglobin-Spiegel bzw. sein prozentualer Anstieg oder Abfall 24 Std. und 48 Std. nach der Hyaluronidase-Injektion in Beziehung gesetzt zu BKS, Ausfall des Latex-Testes, den α_2 - und den γ -Globulin-Werten, wie sie bei den

jeweiligen Patienten festgestellt worden waren. Diese Vergleichsgruppen wurden dann noch weiter unterteilt nach der Höhe bzw. dem positiven oder negativen Ausfall der Bezugswerte. So wurde beim Vergleich des Hp-Spiegels mit der BKS (Tab. 6) eine Gruppe mit Senkungswerten von weniger als 10 mm in der ersten Stunde von den höheren Werten abgetrennt. Der Vergleich mit dem C.r.P. (Tab. 7) wurde nach negativem oder positivem Ausfall angestellt. Die Gruppe im Vergleich mit dem Latex-Test (Tab. 8) wurde 3-fach unterteilt: nach negativem, einfach positivem und zweifach bzw. dreifach positivem Ausfall des Latex-Testes. Beim Vergleich mit den α_2 -bzw. γ -Globulinwerten (Tab. 9 und 10) wurde jeweils nach normalen oder erhöhten Werten aufgegliedert: Die Gruppengrenzen wurden bei 9,0% α_2 -Globulin bzw. bei 22,0% γ -Globulin gezogen. In Tabelle 11 wurden die Hp-Ausgangswerte in Beziehung gesetzt zu den später gemessenen Werten. Hier wurde eine Gruppeneinteilung nach Fällen, die unter bzw. über dem Mittelwert lagen, vorgenommen. In den Tabellen 6 bis 11 wurde ein deutlicher Abfall oder Anstieg (d.h. von mehr als $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert) des Hp-Spiegels, oder aber seine nur geringe Änderung (weniger als $\geq 25\%$) nach 24 oder nach 48 Std., für jede Untergruppe in 3 Rubriken registriert und, bezogen auf die Fallzahl der jeweiligen Untergruppe, in Relativ-Prozent errechnet. Ebenso wurde schließlich in Tabelle 12 verfahren, nur daß hier die Zahl der Hp-Spiegel-Abfälle bzw. -Anstiege bzw. die Zahl der nur geringen Hp-Spiegel-Änderungen zum Gesamtpatientenkollektiv in Beziehung gesetzt wurde. Dabei zeigt sich ein geringes Überwiegen der Hp-Spiegel-Anstiege (45,5%) gegenüber 31,8% Hp-Spiegel-Abfällen. In

22,7 % der Fälle zeigt der Hp-Spiegel nur geringe Veränderung.

Nach dieser Aufgliederung ist eine gesetzmäßige Hp-Spiegel-Änderung in Beziehung zur DKS nicht ersichtlich. In der Gruppe mit negativem C.r.P. fällt der hohe Prozentsatz (77,8%) von Hp-Spiegel-Anstiegen auf. Bei positivem Ausfall scheint sich dagegen eine entgegengesetzte Tendenz in den Ergebnissen auszudrücken; in dieser Gruppe ist der Prozentsatz der Hp-Spiegel-Anstiege nur gering (15,4%). Ähnlich wie im Vergleich mit der C.r.P.-Reaktion stellen sich die Verhältnisse in den Gruppen der Patienten mit negativem, einfach und zwei- bis dreifach positivem Latex-RF-Test dar: Während in der zweiten Gruppe die Hp-Spiegel-Anstiege überwiegen (63,6%), ist in der dritten Gruppe nicht ein einziger deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Bei negativem Latex-Test allerdings kommen 2 Hp-Spiegel-Anstiege vor. Im Vergleich mit den α_2 -Globulin-Werten (Tab.9) überwiegen die Hp-Spiegel-Anstiege (62,5%) in der ersten Untergruppe mit niedrigen α_2 -Globulinwerten. In der zweiten Untergruppe zeigen die Werte eine dazu entgegengesetzte Tendenz. In der Aufgliederung nach der Höhe der γ -Globulinwerte überwiegen in der Gruppe mit Normalwerten die Hp-Spiegel-Anstiege (50,0%). Bei erhöhtem γ -Globulin zeigt sich eine völlig gleichmäßige Verteilung der Hp-Spiegel-Änderungen. Die Tabelle 11 schließlich zeigt, daß bei fast 2/3 der Fälle eine deutliche Hp-Spiegel-Erhöhung festgestellt wurde, denen normale Ausgangswerte zugeordnet sind. Andererseits wurde eine Erhöhung in keinem Fall bei übernormalen Hp-Ausgangswerten registriert.

DISKUSSION

Nach den oben angeführten Ergebnissen haben die vorgenommenen Hyaluronidase-Injektionen keinen eindeutig gleichgerichteten Einfluß auf den Hp-Spiegel bei Patienten mit primär-chronischer Polyarthrit. Die Hp-Spiegel-Änderung erfolgt bei den einzelnen Patienten in unterschiedlicher Richtung und in ganz verschiedenem Ausmaß (vgl. Fig. 1 - 5). Ganz unerwartet war der in mehreren Fällen gemessene Hp-Spiegel-Abfall nach der Hyaluronidase-Injektion; er ist mit der Annahme eines einfachen Antagonismus von Hyaluronidase und ihren Seruminhibitoren nicht zu erklären.

Ob individuell verschiedene Faktoren im Krankheitsgeschehen Ursache für die unterschiedliche Tendenz der Ergebnisse sind, geht aus den Versuchen nicht hervor. Noch am ehesten scheint es, daß die Krankheitsaktivität für den Ausfall der Experimente bedeutungsvoll gewesen sein könnte. Dafür würden die Befunde in den Tabellen 7 und 9 sprechen. Hier ist bei negativem C.r.f. und bei niedrigen α_2 -Globulin-Werten, eine Tendenz zum Hp-Spiegel-Anstieg bemerkbar, während bei deutlich positiven Aktivitätszeichen (positivem C.r.f. und hohem α_2 -Globulin-Wert) die Tendenz eines Hp-Spiegel-Abfalls zum Ausdruck kommt. Ob die autoallergischen Vorgänge^{62) 63)}, die für den Ausfall des Latex-RF-Tests verantwortlich sind, auf das reaktive Verhalten des Hp-Spiegels nach der Hyaluronidase-Injektion Einfluß haben könnten, scheint unwahrscheinlich. Für die bei einfach und bei mehrfach positivem Latex-Test annähernd

entgegengesetzten Hp-Spiegel-Änderungen fehlt somit eine plausible Erklärung. Daß die Ergebnisse gegenüber den BKS-Werten keine Gesetzmäßigkeit zeigen, könnte damit zusammenhängen, daß für den Ausfall der BKS die verschiedensten unspezifischen Momente und nicht allein der Aktivitätsgrad des polyarthritischen Krankheitsprozesses verantwortlich sind. Nach der Aufstellung in Tabelle 10 scheint auch der γ -Globulin-Wert in keiner gesetzmäßigen Beziehung zum Hp-Spiegel nach der Hyaluronidase-Injektion zu stehen.

Nimmt man an, daß die applizierte Hyaluronidase tatsächlich wirksam wurde, so wäre es in den Fällen, bei denen ein Hp-Spiegel-Anstieg gemessen wurde, gemäß der einleitend zitierten Annahme T e r b r ü g - g e n s ⁴³⁾ gut verständlich, daß die applizierte Hyaluronidase wegen des relativ (zur Hyaluronidase-Aktivität) zu niedrigen Seruminhibitorspiegels ins Bindegewebe gelangen und dort wirksam werden könnte. Eine Hp-Spiegelsenkung dagegen kann man nur mit einem reaktiven Regulationsmechanismus auf die Hyaluronidaseinjektion hin erklären. Es ist freilich unklar, welcher Art dieser Regulationsmechanismus wäre. Man könnte vermuten, daß bei hoher Krankheitsaktivität vielleicht allergisch-hyperergische Vorgänge in diesem Sinne stärker wirksam werden. Tatsächlich sollen ja in der Pathogenese der Rheumatischen Entzündung allergisch-hyperergische Prozesse eine ausschlaggebende Rolle spielen ^{30) 64)}. Mit der Annahme, daß der Rheumatiker mit aktiver primär - chronischer Polyarthrititis (p.c.P.) aufgrund einer ausgeprägten hyperergischen Reaktionslage auf die i.v. Zufuhr von Hyaluronidase mit einer überschießenden Bildung von Antistoffen reagiert, wäre theoretisch eine Hyaluronidasehemmung und als deren Folge, auch ein Hp-Spiegel-Abfall erklärbar. Wie bekannt ⁶⁵⁾, zeigen die

akuten exsudativen Formen des Rheumatismus eine ergotrope Reaktionslage. In sympathikotoner Reaktionslage ist aber die Bereitschaft zur Bildung unspezifischer Abwehrstoffe erhöht⁵⁶⁾. In Stress-Situationen wird der Spiegel des unspezifischen Hyaluronidaseinhibitors vielfach erhöht gefunden (s.o.). Es wäre also immerhin möglich, daß die massiven Dosen von Hyaluronidase, direkt in die Blutbahn injiziert, bei den Fällen mit aktivem Rheumatismus und ergotroper Reaktionslage im Sinne eines unspezifischen Heizkörpereffektes gewirkt haben, mit dem Resultat einer deutlichen Erhöhung des unspezifischen Hyaluronidase-Seruminhibitors. Hierzu könnte in Parenthese angeführt werden, daß der unspezifischen Therapie und der unspezifischen Heizkörpertherapie in der Behandlung der p.c.F. eine große Bedeutung zukommt.⁶⁷⁾ In diesem Zusammenhang ist auch interessant, daß Histamin, - wie Heparin und Hyaluronidase zu den sogenannten H-Stoffen gezählt, - als Aktivator der unspezifischen Abwehr wirkt und bei Applikation zu einer Hyaluronidasehemmung führt⁶⁸⁾. Auch Heparin hemmt, allerdings auch in vitro, die Hyaluronidase-Aktivität⁶⁵⁾.

Es ist jedoch auch durchaus möglich, daß die Hyaluronidase-Injektionen überhaupt keinen Effekt hatten, und daß die gemessenen Hp-Spiegel-Schwankungen schon normalerweise bei p.c.F. vorkommen. Bei Rheumatismus ist das Hyaluronidase-Hyaluronsäure-Gleichgewicht ja von vornherein gestört³⁰⁾ und es kann daher sein, daß die Abweichungen des Hp-Spiegels vom Anfangswert keine Reaktion auf die Hyaluronidase-Injektion bedeuten, sondern einfach krankheitsphysiologische Schwankungen darstellen.

Es fällt allerdings auf, daß den Anstiegen des Hp-Spiegels fast durchwegs relativ niedrige Hp-Anfangswerte zugeordnet sind, während bei Patienten mit Hp-Spiegel-Abfällen oder nur geringen Änderungen des Hp-Spiegels, zu Beginn meistens hohe Hp-Werte gemessen worden waren (vgl. Tabelle 11 und 12). So könnte ein Hyaluronidase-Effekt nur vorgetäuscht sein, in Wirklichkeit aber die gemessenen Hp-Höchst- und Niedrigstwerte den Schwankungsbereich des Hp-Spiegels bei p.c.P. darstellen.

So können vorläufig die gefundenen Ergebnisse nur mutmaßlich gedeutet werden, eine konkrete Aussage liefern sie nur insoweit, als feststeht, daß bei p.c.P. mit den angewandten Dosen von 2400 bis 3000 I.E. Hyaluronidase i.v. eine einheitliche Hp-Spiegel-Veränderung nicht erzielt werden kann.

Zum Ausschluß einer Wirkungslosigkeit der injizierten Hyaluronidase fehlen Vergleichsuntersuchungen über die Schwankungsbreite des Hp-Spiegels bei p.c.P. im Laufe von 48 Std.

Schließlich herrscht auch noch keineswegs Klarheit darüber, welche Rolle der Hyaluronidase in der Pathologie der p.c.P. eigentlich zukommt, in welche Stoffwechselmechanismen sie eingeordnet ist. So bereitet auch die Deutung der obigen Versuchsergebnisse nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Vielleicht ist auch die Zahl von 24 Versuchspersonen etwas zu niedrig, um latent etwa vorhandene Gesetzmäßigkeiten deutlicher hervortreten zu lassen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 24 Patienten mit primär-chronischer Polyarthrititis wurde der Haptoglobin-Serumspiegel unmittelbar vor und 24 Std. bzw. 48 Std. nach einer i.v. Injektion von 2400 - 3000 I.E. Testes-Hyaluronidase gemessen. Es wurden in Beziehung zum Ausgangswert in ihrem Ausmaß unterschiedliche Schwankungen des Hp-Spiegels nach oben und unten festgestellt.

Eine Gesetzmäßigkeit der Hp-Spiegel-Änderungen könnte in Beziehung zum Nachweis des Rheumafaktors und zu Aktivitätskriterien (C.r.P.-Reaktion und α_2 -Globulin-Anteil im Serumeiweiß) vorliegen. Es ist aber auch möglich, daß die gemessenen Hp-Spiegel-Schwankungen nicht durch eine Wirkung der angewandten Hyaluronidase hervorgerufen wurden, sondern normalerweise bei primär-chronischer Polyarthrititis vorkommen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

E i n l e i t u n g

- 1) H.Mathies, M.Schattenkirchner, E.Schleifer:
Med. Klinik, 58, 121-127, (1963)
- 2) T.A.Wouters: Ned. Tsch. Geneesk. 17, 1171, (1950)
- 3) M.Perrini, O.Rizzi:
Recent. Prog. Med. 25, 190 (1958)
- 4) A.Rubens - Duval: Rev. Rhum. 22. 347, (1955)
zit. nach: A.Gamp: Med. Klinik 50, 2146, (1955)
- 5) M.F.Jayle, G.Boussier:
Exp. Ann. Biochem. méd. 17, 157, (1955)
- 6) F.Hartmann, G.Matijević: Zeitschr. f. Rheuma-
forschung 11, 23, (1952)
- 7) H.Mathies, E.Schleifer, K.G.Liebrich:
Klin. Wochenschrift 41, 653-659, (1963)
- 8) F.Coste, M.F.Jayle, F.Delbarre:
Bull. et Mémoires Soc.Med.Univ. Paris 64, 1221,
(1948)
- 9) H.Mathies, M.Schattenkirchner, K.G.Liebrich:
Med. exp. 8, 95-100, (1963)
- 10) H.Gibian: "Mucopolysaccharide und Mucopoly-
Saccharidasen" Franz Deuticke, Wien 1959
S.175, S.203-217, S.225, S.232/233
- 11) E.Haas: J. Biol. Chem. 163, 63, 89, 101, (1946)
G.L.Hobby, M.H.Dawson, K.Meyer, E.Chaffee:
J. Exptl.Med. 73, 109, (1941)
D.Mc Clean: J. Pathol. 54, 284, (1942)
zit. nach ¹⁰⁾ S.211

- 12) E.Kaiser: Biochem. Z. 324, 344, (1953)
Z.Hadidian: Federation Proc. 10, 57, (1951)
Z.Hadidian: J. Gen. Physiol. 36, 361, (1953)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 211
- 13) Z.Hadidian, M.M. Murphy: J. Gen. Physiol.
39, 185, (1955) zit. nach ¹⁰⁾ S. 211/214
- 14) D.H.Moore, T.N.Harris: J. Biol. Chem.
179, 377, (1949) zit. nach ¹⁰⁾ S. 212/217
- 15) K.Meyer, M.M. Rapport: Adv. Enzymol.
13, 199, (1952) zit. nach ¹⁰⁾ S. 212/213
- 16) D.Glick, D.H.Moore:
Arch. Biochem. 19, 173, (1948) zit.nach¹⁰⁾S.212
- 17) L.W.Wattenberg, D.Glick: Arch. Biochem.
Biophys. 35, 290, (1952) zit. nach ¹⁰⁾S. 212
- 18) R.Blasius, W.Seitz: Klin.Wochenschr. 30, 905,
(1952) zit. nach ¹⁰⁾S. 212
- 19) A.Dorfmann, M.L.Ott, R.Whitney: J.Biol. Chem.
174, 621, (1948) zit. nach ¹⁰⁾ S.212/213
- 20) K.v.Berlepsch: Biochem. Z. 329, 542, (1958)
331, 49 (1958) zit. nach ¹⁰⁾ S. 212
- 21) J.K.Newman, G.S.Berensen, M.B.Mathews,
E.Goldwasser, A.Dorfmann: J.Biol. Chem.
217, 31, (1955) zit. nach ¹⁰⁾ S. 212
- 22) Z.Hadidian, I.R.Mahler, M.M.Murphy:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 202, (1957)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 212
- 23) I.P.Baumberger, N.Fried: J. Biol. Chem.
172, 347, (1948) zit. nach ¹⁰⁾ S. 212
- 24) M.B.Mathews, F.E.Moses, W.Hart, A.Dorfmann:
Arch.Biochem. Biophys. 35, 93, (1952)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 212

- 25) L.Adner: Uppsala Läk. för. Förh. 53, 39, (1948)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 213
- 26) V.Faber: Acta med. Scand. 145,458, (1953)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 216
- 27) R.T. Thompson, E.F.Moses: J. Clin. Invest.
27. 805, (1948) zit. nach ¹⁰⁾ S. 216
- 28) R.T. Thompson: Proc. Central Soc. Clin. Res.
20, 16, (1947) zit. nach ¹⁰⁾ S. 216
- 29) S. Bergquist: Acta pathol. Scand. suppl. 91, 186,
(1951 zit nach ¹⁰⁾ S. 217
- 30) "Das ABC des Rheumatismus", BYK - Gulden -
Lomborg - GmbH Konstanz, Med. Wissenschaftl.
Abtlg. 1963 S. 20 ff., S. 26, S. 74
- 31) R.A. Good, D. Glick: J. Inf.Dis. 86,38, (1950)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 213/225
- 32) E.I. Hakanson, D. Glick,: J. Nat. Cancer Inst.
9, 129, (1948) zit. nach ¹⁰⁾ S. 213
- 33) L.Möhle: Med. Diss. Göttingen 1956
zit. nach ¹⁰⁾ S. 213
- 34) H.H. Hentstell, R.I. Freedman: Proc. Soc. Exptl.
Biol.Med. 76, 238, (1951) zit. nach ¹⁰⁾ S. 213
- 35) L.Ploman: Acta endocrinol. 13, Supplt. 14,1, (1953)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 213
- 36) R.A. Good, V.C. Kelley u.a. :Pediatrics
12, 575 (1953) zit. nach ¹⁰⁾ S. 213
- 37) D.Glick: J. Mount Sinai Hosp. 17,207, (1950)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 230
- 38) J.W. Cole, F.A. Cebul, W.D. Holden:
Surgery 32, 828, (1952)
L.J. Hyman, B.A. Friedmann, S.D. Freedlander:
Surg. Gynecol. Obstetr. 100,515, (1955)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 230

- 39) T.A. Good, R.A. Good, V.C. Kelley, D.Glick:
Federation Proc. 9, 178, (1950 und
Amer. J. Physiol. 166, 555, (1950)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 230
- 40) J.I. Tschasow: Therap. Arch. (russ.)
28 (5) 8, (1956) Chem. Zbl. 1957, 1467
P.Rössing: Ärztl. Wochenschrift 6, 686, (1951)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 225
- 41) L.Sundblad, N.Egelius, E.Jonsson:
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 6, 295, (1954)
zit. nach ¹⁰⁾ S. 225
- 42) W.van Rey, R.Finckh: Klin.Wschr. 35, 540, (1957)
- 43) A.Terbrüggen: Dtsch. med. J. 5, 312, (1954)
und Ärztl. Praxis 6, 40, (1954)
- 44) D.Glick, B.Sylvén: Science 113, 388, (1951)
F.Guerra: Science 103, 696, (1946)
A. Klemperer: Amer. J. Med. 10, 405, (1951)
R. Schoen: Dtsch. med. Wschr. 77, 558, (1952)
G.Stepantschitz, E.Kresbach: Zschr. Rheuma-
forsch. 13, 266, (1954) zit. nach ⁵²⁾
- 45) W.H. Fishman u. Mitarb. : J. Clin. Invest.
30, 685, (1951)
H.Südhof: Klin. Wschr. 30, 86, (1952)
Nilsson, West: Biochem. Zschr. 291, 254, (1937)
zit. nach ⁵²⁾
- 46) E.Dorfman: Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 1098, (1950)
- 47) M.L. Grais, D.Glick: J.Infect. Dis.Chicago
85, 101, (1949) zit. nach ⁵²⁾
- 48) G.Stepantschitz: Oesterr. Aerzte Kongr.d. Van-
Swieten- Ges., Salzburg, Sept. 1953
zit. nach ⁵²⁾

- 49) W.Köhler: "Die Serologie des Rheumatismus und der Streptokokkeninfektionen"
Johann Ambr. Barth, Leipzig 1959, 2. Auflage
S. 108/109
- 50) R.W. Quinn: J. Clin. Invest. 27, 471, (1948)
zit. nach ⁴⁹⁾ S. 109
- 51) V. Faber: Acta Med. Scand. 147, 121, (1953)
zit. nach ⁴⁹⁾ S. 115
- 52) H.Mathies: Med. Klinik 52, 1676-1679, (1957)
- 53) H.Mathies: Zeitschr. f. d. gesamt. exp. Med.
131, 118-130, (1959)
- 54) H.Mathies: Verhandlungen d. Deutschen Gesellschaft f. innere Med. 64 Kongreß 1958
- 55) Z.Hadidian, M.M. Murphy, I.R. Mahler:
J.Bacter. 73, 491, (1957) zit. nach ¹⁰⁾ S.207
- 56) S.K. Elster, E.L. Lowry: Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 73, 51, (1950)
- 57) L. Robert, P. Mombelloni, P. Crosti
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 499, (1961)

V e r s u c h s r e i h e n

- 58) M.F. Jayle: C. R. Acad. S. 211,574, (1940)
- 59) M.F. Jayle: Exp.ann. de Bioch.med. 3,162,(1942)
- 60) M.F. Jayle: Bull.Soc. Chim. Biol. 33,876,(1951)
- 61) M. Nyman: Scand. J. Clin. Lab. Invest.
Vol. II, Suppl. 39 (1959)

D i s k u s s i o n

- 62) K.O. Vorlaender: Deutsche med. Wschr.
87, 887, (1962)
- 63) W. Müller: Fortschr. d. Med. N^o 13, (1952),
S. 495
- 64) Tichy / Seidel / Heidelmann: Lehrbuch der
Rheumatologie. VEB Volk und Gesundheit,
Berlin 1959 S. 178-182
- 65) H.Mathies: Fortschr. d. Med. 74, 35,(1956)
- 66) F.Eichholtz: Lehrbuch d. Pharmakologie
Springer, Berlin 1955 S. 247
- 67) H.Dennig: Lehrbuch d. Inneren Med.
Thieme, Stuttgart 1961, Vol.II S. 367/368
- 68) H.Mathies: Die Pharmazie 12, 1-8, (1957)

Für die Überlassung des Themas meiner Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. W. Seitz zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. H. Mathies danke ich herzlich für seine Ratschläge zur Ausführung der Versuche und die große Hilfe bei der Gestaltung der Arbeit.

Ferner möchte ich Fräulein Schüle für Ihre Hilfe bei der quantitativen Haptoglobinbestimmung danken.

LEBENS LAUF

Am 24. Oktober 1937 wurde ich, Walter Grünschloß, als fünftes Kind meiner Eltern in Stuttgart geboren. Ich bin der Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Heinrich Grünschloß und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Hörlbacher.

Nach Besuch der Volksschule in Mundelsheim trat ich im Herbst 1947 in die Oberschule Besigheim ein. Nach drei weiteren Gymnasialjahren am Schillergymnasium Ludwigsburg legte ich im März 1956 die Reifeprüfung ab.

Für das Studium der Medizin immatrikulierte ich mich im Sommer 1956 an der Universität Tübingen. Dort studierte ich bis zu meiner ärztlichen Vorprüfung im Herbst 1958. Daran anschließend studierte ich zwei Semester lang an der Universität Hamburg, ein Semester an der Universität Köln und vier weitere klinische Semester an der Universität München. Im August 1962 bestand ich dort die ärztliche Prüfung.

Nach dem Staatsexamen begann ich mit der vorliegenden Arbeit. Gleichzeitig arbeitete ich acht Monate lang als Medizinalassistent in der Inneren Abteilung der Universitäts - Poliklinik München.

